

Consultando il RCP di Hexyon¹, si apprende che il medicinale può contenere tracce di **glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina e polimixina B**, che sono utilizzate nel processo di produzione.

Viene, inoltre, segnalata la presenza di:

- **fenilalanina e idrossido di alluminio.**

Al paragrafo 6.1 vengono indicati i seguenti eccipienti:

- **Sodio fosfato dibasico**
- **Potassio fosfato monobasico**
- **Trometamolo**
- **Saccarosio**
- **Aminoacidi essenziali compresa L-fenilalanina**
- **Sodio idrossido, acido acetico o acido cloridrico (per la regolazione del pH).**

È noto, anche, che il prodotto possa contenere tracce di altri residui della fabbricazione, fra cui DNA estraneo, ovvero DNA della cellula ospite e le proteine: il poliovirus è prodotto su terreno di **cellule VERO** (cellula renale di scimmia verde africana) e la produzione dell'antigene di superficie dell'epatite B si basa su **cellule di lievito Hansenula polymorpha² mediante tecnologia del DNA ricombinante**. Quest'ultima oltretutto rappresentò una nuova formulazione (cioè mai utilizzata prima in Unione Europea³).

Nel RCP si legge che la " *Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1, ai residui presenti in tracce (glutaraldeide, formaldeide, neomicina, streptomina e polimixina B), a un qualsiasi vaccino antipertosse, o in seguito a precedente somministrazione di Hexyon o a un vaccino contenente gli stessi componenti o costituenti*" rappresenta una CONTROINDICAZIONE ALLA VACCINAZIONE.

Allo scopo di approfondire i componenti del vaccino, si possono rilevare le seguenti affermazioni che provengono da altri documenti disponibili al pubblico:

- Nel documento pubblico "Assessment report"⁴ si legge che
"Lo sviluppo del vaccino Hexyon si basa su un vaccino 5-valente (Pentavac/Pentaxim - DTaP-IPV-Hib) con l'aggiunta di un componente per l'epatite B di nuova formulazione".

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexyon-epar-product-information_it.pdf, https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004285_042817_RCP.pdf&sys=m0b113

² "La produzione della sostanza farmacologica HBsAg (antigene di superficie dell'epatite B) si basa sul ceppo K3/8-1 di *Hansenula polymorpha*, derivato dalla tecnologia del DNA ricombinante. "K3/8-1 ha inserito nel suo genoma il gene che codifica l'HBsAg, isolato da un paziente con infezione cronica, in forma multimerica", https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hexyon-epar-public-assessment-report_en.pdf, pag. 16.

³ "The applicant requested the active substance hepatitis B surface antigen contained in the above medicinal product to be considered as a **new active substance in itself**, as the applicant claims that it is not a constituent of a product previously authorised within the Union", https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hexyon-epar-public-assessment-report_en.pdf, pag. 6

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hexyon-epar-public-assessment-report_en.pdf, pag. 11.

- Consultando il documento pubblico di Sanofi riferito al vaccino Pentaxim (v. <https://www.campus.sanofi/dam/jcr:0122d431-c4d3-4062-8eeb-096e5ae00072/Pentaxim%20SG%200321.pdf>) e il RCP riferito al vaccino Pentavac (v. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004285_034126_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113), si apprende che tra gli eccipienti, si trovano inoltre:
 - **Medium 199 sali di Hanks (senza rosso fenolo).** Il medium di Hanks, si legge nel RCP, “è una miscela complessa di aminoacidi (compresa la fenilalanina), sali minerali, vitamine e altri componenti (come il **glucosio**) diluiti in acqua per iniezioni”.
 - Acido acetico glaciale e/o idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
 - Formaldeide
 - **Fenossietanolo**
 - **Etanolo**
 - Saccarosio
 - Trometamolo
 - Acido cloridrico concentrato per la regolazione del pH.

Altre informazioni utili:

- questa la scheda dati sicurezza dell'acido acetico di Merck Life Science S.r.l.: <https://www.sigmaaldrich.com/IT/it/sds/mm/ax0073>
- qui informazioni su Medium 199 senza rosso fenolo (con Sali Hanks) del produttore Thermo Fisher: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/11043023>
- qui la scheda dati sicurezza: https://www.thermofisher.com/document-connect/document-connect.html?url=https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets%2FSLG%2FSDS%2F11043023_MTR-EULT_IT.pdf
- qui, <https://www.thermofisher.com/it/en/home/technical-resources/media-formulation.88.html>, la formulazione senza rosso fenolo
- qui, <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.004.173>, informazioni su fenossietanolo, classificato come biocida,
- qui, http://www.andreagallo.it/images/schedepdf/MSDS/IT_55125005_CLP.pdf, una scheda dati sicurezza del fenossietanolo.

Sebbene i materiali implicati nel processo di produzione (come l'uso di terreni di coltura) siano testati secondo la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) o altre specifiche interne, e il processo di produzione possa risultare ben consolidato e controllato, va rilevato che viene utilizzato **materiale di origine animale (bovina/ovina/suina/equina)**⁵ che potenzialmente può presentare criticità (problematiche di natura allergica, possibile presenza di agenti avventizi).

Il tossoide tetanico grezzo (CTT) viene ulteriormente purificato attraverso una precipitazione selettiva con **solfato di ammonio**.

ALCUNE AVVERTENZE di cui tenere in considerazione consultando il RCP:

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hexyon-epar-public-assessment-report_en.pdf, da pag. 11 a pag. 17

- “6.2 Incompatibilità: in mancanza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali”.
 - “4.8 Effetti indesiderati: (...) La sicurezza di Hexyon nei bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici”.
-

QUESITI

Nel caso specifico di un neonato, come sapere se il bambino presenta simili allergie o ipersensibilità, considerato che la predisposizione genetica può aumentare il rischio che il bambino manifesti reazioni allergiche?

Contributi:

“Anche la predisposizione genetica ha un ruolo determinante: se mamma e papà non sono allergici, il rischio che un figlio sia allergico è del 10 - 15%. La percentuale sale al 30% se uno dei genitori è allergico; se lo sono entrambi si arriva anche all'80%”.

Fonte: <https://www.ospedalebambinogesu.it/bambini-e-allergie-la-prima-barriera-e-il-latte-materno--91679/#:~:text=Anche%20la%20predisposizione%20genetica%20ha,arriva%20anche%20all%2780%25>

“Nello sviluppo delle allergie entra in gioco anche la familiarità?

Sì, la familiarità è uno dei fattori per lo sviluppo di allergia. Se un bambino ha la mamma allergica, ha il 60% di probabilità di diventare allergico a sua volta; se l'allergico è il papà, la probabilità è del 40%. Laddove siano allergici entrambi i genitori, è quasi certo che anche il bambino svilupperà allergia. Occorre sottolineare che si eredita la predisposizione a sviluppare allergie, ma è possibile che i figli abbiano sensibilizzazioni completamente diverse da quelle dei genitori”.

Fonte: <https://www.humanitas.it/news/vero-falso-delle-allergie/>

In questa pubblicazione⁶ si può leggere che i medicinali biologici:

*“possono indurre reazioni da ipersensibilità umorali o cellulo-mediate, e reazioni legate agli eccipienti presenti nella formulazione. Tali sostanze sono polisobartato 20 (...), polisorbato 80 (...), mannitolo (...), **saccarosio** (...), **trometamolo** (...)”.*

⁶ Franceschini F, Bianchi A, Bottau P, et al. L'ipersensibilità a farmaci nel bambino: come comportarsi. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2023;37(01):22-42. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2023-3> (<https://www.riaponline.it/article/view/108>)